#### **PCT**

#### WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6: WO 99/21535 (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **A1** A61K 9/44

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

6. Mai 1999 (06.05.99)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP98/06454

(22) Internationales Anmeldedatum: 12. Oktober 1998 (12.10.98)

(30) Prioritätsdaten:

197 47 261.3

25. Oktober 1997 (25.10.97)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KETTELHOIT, Stefan [DE/DE]; Robert-Medenwald-Strasse 5, D-51375 Leverkusen (DE). KANIKANTI, Ranga-Rao [IN/DE]; Quettinger Strasse 24A, D-51381 Leverkusen (DE), BREN-DEL, Erich [DE/DE]; Im Wöll 10, D-42657 Solingen (DE). WEISEMANN, Claus [DE/DE]; Fontanestrasse 5, D-51429 Bergisch Gladbach (DE). CHANTRAINE, Ernst [DE/DE]; Morgengraben 1, D-51061 Köln (DE). EISELE, Michael [DE/DE]; An der Flora 2a, D-51469 Bergisch Gladbach (DE). BOSCHE, Patrick [DE/DE]; Schlinghofener Strasse 36, D-51519 Odenthal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: AKTIENGE-BAYER SELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

#### Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: OSMOTIC MEDICAMENT RELEASING SYSTEM

(54) Bezeichnung: OSMOTISCHES ARZNEIMITTELFREISETZUNGSSYSTEM

#### (57) Abstract

The invention relates to an osmotic medicament releasing system which is to be administered orally, said system being comprised of a membrane and a dihydropyridine core, and to a method for the production of said releasing system. In addition, the invention relates to an osmotic medicament releasing system for use as medicaments for humans and animals and to the application of said osmotic medicament releasing system in order to produce a medicament to treat and/or prevent diseases in humans and animals.

#### (57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein oral zu verabreichendes osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem, das aus einer Hülle und einem dihydropyridinhaltigen Kern besteht, sowie ein Verfahren zu dessen Herstellung. Die Erfindung betrifft weiter ein osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem zur Anwendung als Arzneimittel bei Menschen oder Tieren sowie die Verwendung des osmotischen Arzneimittelfreisetzungssystems zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen bei Menschen und Tieren.

#### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
$\mathbf{AT}$	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
$\mathbf{AU}$	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
$\mathbf{AZ}$	Ascrbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
$\mathbf{BE}$	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
$\mathbf{BF}$	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
$\mathbf{BG}$	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	<b>Irlan</b> d	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	<b>Israel</b>	MR	Mauretanien	UG	Uganda
$\mathbf{BY}$	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	$\mathbf{z}\mathbf{w}$	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
$\mathbf{CZ}$	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
$\mathbf{D}\mathbf{E}$	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

WO 99/21535 PCT/EP98/06454

#### Osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem

5

10

15

20

25

30

Die vorliegende Erfindung betrifft ein oral zu verabreichendes osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem, das aus einer Hülle und einem wirkstoffhaltigen Kern besteht, sowie ein Verfahren zu dessen Herstellung. Die Erfindung betrifft weiter ein osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem zur Anwendung als Arzneimittel bei Menschen oder Tieren sowie die Verwendung des osmotischen Arzneimittelfreisetzungssystems zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen bei Menschen und Tieren.

Osmotische Arzneimittelfreisetzungssysteme sind grundsätzlich im Stand der Technik bekannt. Dabei wird im allgemeinen ein osmotischer Druck als Energiequelle ausgenutzt, einen Arzneimittelwirkstoff mit kontrollierter Geschwindigkeit an das umgebende Medium abzugeben. Daher nennt man solche Systeme auch osmotische Pumpen. Eine weitgehend vollständige Übersicht über die osmotischen Arzneimittelfreisetzungssysteme findet sich in Journal of Controlled Release 35 (1995) 1-21. Danach unterscheidet man prinzipiell zwischen Mehrkammersystemen und Einkammersystemen. Das Einkammersystem besteht in seiner einfachsten Form aus einer konventionellen Tablette, die aus der Hülle einer semipermeablen Membran mit einer Austrittsöffnung und einem Kern, in der der Wirkstoff in fester Form vorliegt, besteht. Nach der oralen Verabreichung dringt Wasser durch die semipermeable Membran in den Kern ein, der Wirkstoff löst sich auf und wird durch eine Austrittsöffnung abgegeben (US-Patent No. 3.845.770). Dieses Prinzip eignet sich jedoch nur für sehr gut wasserlösliche Wirkstoffe, da nur diese einen ausreichend hohen osmotischen Druck erzeugen können. Speziell für schwerlösliche Wirkstoffe wurden daher sogenannte Doppelkammersysteme ("Push-Pull"-Systeme) entwickelt (US-Patent Nr. 4.111.202, Europäische Patentanmeldung Nr. 52 917). Die Herstellung solcher Zweikammersysteme ist jedoch technisch sehr aufwendig. Das Einkammersystem besitzt daher einen prinzipiellen Vorteil gegenüber den Mehrkammersystemen. Um die Vorteile des Einkammersystems bei schwerlöslichen Arzneimitteln dennoch zu nutzen, wurden zur Erzielung ausreichend hoher osmotischer Drücke im Innern der Tablette

10

25

30

Einkammersysteme vorgeschlagen, deren Kern aus dem Wirkstoff und bestimmten polymeren Quellmitteln besteht, die beim Hinzutreten von Wasser durch die äußere semipermeable Membran aufquellen und zusammen mit dem darin teilweise suspendierten Wirkstoff aus der Öffnung freigesetzt werden. Der Auswahl bestimmter polymerer Quellmittel kommt bei diesem System eine entscheidende Bedeutung zu, da wie in der EP-A-0 277 092 bereits beschrieben, bestimmte Quellmittel wie z.B. Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenoxid oder Polymethacrylat einen so hohen Quelldruck erzeugen, daß es nach kurzer Zeit zu einer vollständigen Aufsprengung der semipermeablen Hüllmembran kommt und der Wirkstoff in kurzer Zeit freigesetzt wird, anstatt, wie gewünscht, verzögert bzw. kontrolliert freigesetzt zu werden. Die EP-A-0 277 092 trifft zur Lösung dieses Problems daher eine bestimmte Auswahl hydrophiler polymerer Quellmittel, nämlich eine Mischung aus einem Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer und einem Ethylenoxidhomopolymer.

Die WO 96/40080 beansprucht in generischer Form osmotische Einkammersysteme, die einen Kern aus einem pharmazeutischen Wirkstoff, einem wasserlöslichen osmotischen Mittel und einem wasserquellbaren Polymer umfassen. Wie jedoch bereits in der EP-A-0 277 092 dargelegt wird, sind nicht alle polymeren hydrophilen Quellmittel für diese Einkammersysteme geeignet, und eine sorgfältige Auswahl muß getroffen werden, um die gewünschte kontrollierte Freisetzung des Wirkstoffes aus dem Einkammersystem zu gewährleisten. In den konkreten Ausführungsformen der WO 96/40080 werden als wasserquellbare Polymere u.a. Polyethylenoxid und Cellulose bzw. deren Derivate verwendet.

Ein osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem mit kontrollierter, d.h. im allgemeinen mit verzögerter Freisetzung, das aus einem Einkammersystem besteht, sollte grundsätzlich eine möglichst vollständige Freisetzung des Wirkstoffes ermöglichen, ohne daß es während der Freisetzung zu einem Aufreißen der Austrittsöffnung und somit zu unkontrollierter Wirkstofffreisetzung kommt. Bei den Einkammersystemen besteht jedoch häufig das Problem, daß ein nicht unerheblicher Anteil des Wirkstoffs in der Tablette verbleibt, da der im Innern der Tablette erzeugte osmotische Druck nicht ausreicht, den Wirkstoff vollständig freizusetzen. So besitzen die oben beschriebenen

WO 99/21535

5

10

15

20

25

30

Systeme den Nachteil, daß sie den Wirkstoff nicht vollständig aus der Hüllmembran durch die Austrittsöffnung abgeben, so daß ein relativ hoher Anteil des Wirkstoffs nicht absorbiert wird und ungenutzt ausgeschieden wird. Wird jedoch auf der anderen Seite ein wasserquellbares Polymer verwendet, das einen sehr hohen osmotischen Druck erzeugt, kann dies zum Aufreißen oder gar zur vollständigen Sprengung der Tablette führen, so daß eine verzögerte, kontrollierte Freisetzung nicht erreicht wird.

Häufig weisen die osmotischen Arzneimittelfreisetzungssysteme des Stands der Technik auch das Problem auf, daß die unbeschichteten Tablettenkerne eine ungenügende mechanische Festigkeit aufweisen, was die nachfolgende Lackierung erschwert.

Grundsätzlich sollte ein osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem leicht herstellbar sein, aus preiswerten und pharmakologisch gut verträglichen Stoffen zusammengesetzt sein und es ermöglichen, ein günstiges Freisetzungsprofil des Wirkstoffs zu erreichen.

Es wurde nun überraschend gefunden, daß eine Kombination zweier bestimmter hydrophiler wasserquellbarer Polymere in bestimmten Gewichtsanteilen als Kernbestandteile besonders geeignet ist, die oben beschriebenen gewünschten Eigenschaften eines osmotischen Einkammer-Arzneimittelfreisetzungssystems, das einen pharmazeutischen Wirkstoff, insbesondere ein Dihydropyridin umfaßt, zu erreichen. Die Erfinder der vorliegenden Erfindung fanden, daß die Kombination aus dem Heteropolysaccharid Xanthan und einem Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer als wasserquellbare Polymere in bestimmten Gewichtsmengen zu einer weitgehend vollständigen Freisetzung eines Wirkstoffes aus der Hülle führt, ohne daß es dabei zu einem Aufreißen der Öffnung und unkontrollierter Wirkstofffreisetzung kommt.

Ohne an eine Theorie gebunden zu sein, wird angenommen, daß das Xanthan in Kombination mit dem Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer insbesondere deshalb sehr günstige Freisetzungseigenschaften bewirkt, da es strukturviskose Lösungen bildet, deren Viskosität beim Fließen unter dem Einfluß zunehmender Schubspannung

abnimmt. Dies erlaubt offenbar eine besonders gleichförmige Freisetzung des Wirkstoffs aus der Austrittsöffnung, ohne daß es zum Einreißen der Membran kommt, und dabei wird der Wirkstoff über einen relativ langen Zeitraum gleichförmig und weitgehend vollständig freigesetzt.

5

10

15

20

Xanthan als wasserquellbares Polymer besitzt darüberhinaus gegenüber den in der EP-A-0 277 092 und der WO 96/40080 verwendeten Polyethylenoxiden den Vorteil der leichteren Handhabbarkeit, da es nicht den sogenannten TOMS-Effekt (Herabsetzung des Reibungswiderstands) aufweist. Ein weiterer Vorteil der Verwendung des Xanthans gegenüber der Verwendung von Polyethylenoxiden als wasserquellbare Polymere besteht darin, daß Polyethylenoxide in der Regel nur mit organischen Lösungsmitteln feucht granuliert werden (s. z.B. Beispiele der EP-A-0 277 092), so daß die Herstellung unter Explosionsschutz erfolgen muß, oder es wird trocken tablettiert (WO 96/40080), so daß die bekannten Nachteile der Trockentablettierung, wie schlechte Fließfähigkeit der Mischung der Kernbestandteile, Staubentwicklung sowie eine geringere Härte des Tablettenkerns auftreten.

Die vorliegende Erfindung überkommt die oben beschriebenen Probleme des Stands der Technik mit der Bereitstellung eines osmotischen Arzneimittelfreisetzungssystem, daß besteht aus:

- einer Hülle aus einem wasserdurchlässigen, für die Komponenten des Kerns undurchlässigen Material, die mindestens eine Öffnung aufweist, und
- einem Kern, enthaltend
  - 15 bis 35 Gew.-% eines pharmazeutischen Wirkstoffs
  - 20 bis 50 Gew.-% Xanthan
  - 10 bis 30 Gew.-% eines Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymers,

30

wobei gegebenenfalls die Differenz zu 100 Gew.-% durch mindestens einen Bestandteil gebildet wird, der aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus weiteren hydro-

WO 99/21535

philen quellbaren Polymeren, osmotisch aktiven Zusätzen und pharmazeutisch annehmbaren Zusatzstoffen besteht, die Gew.-%-Angaben auf das Gesamtgewicht der Kernbestandteile bezogen sind und die Summe der Kernbestandteile zu 100 % aufaddiert.

5

10

15

20

25

30

Die Hülle des osmotischen Arzneimittelfreisetzungssystems besteht aus einem wasserdurchlässigen, für die Komponenten des Kerns undurchlässigen Material. Solche Hüllmaterialien sind im Prinzip bekannt und beispielsweise beschrieben in der EP-A-0 277 092. Zur Herstellung der Hülle eignen sich z.B. die literaturbekannten polymeren Stoffe, die im Gastrointestinaltrakt nicht metabolisiert werden, d.h. unverändert ausgeschieden werden (s. US-Patente Nr. 3.916.899 und Nr. 3.977.404). Beispielsweise können acylierte Cellulosederivate (Celluloseester), die durch Acetylgruppen ein- bis dreifach oder durch Acetylgruppen ein- bis zweifach und einen weiteren von Acetyl verschiedenen Acylrest substituiert sind, verwendet werden, z.B. Celluloseacetat, Celluloseacetatethylcarbamat, Celluloseacetatphthalat, Celluloseacetatmethylcarbamat, Celluloseacetatsuccinat, Celluloseacetatdimethylaminoacetat, Celluloseacetatethylcarbonat, Celluloseacetat-chloracetat, Celluloseacetatethyloxalat, Celluloseacetat-methylsulfonat, Cellulose-acetatbutylsulfonat, Celluseacetatpropionat, Celluloseacetatdiethylaminoacetat, Celluloseacetatoctat, Celluloseacetatlaurat, Celluloseacetat-p-toluolsulfonat, Cellu-loseacetatbutyrat und andere Celluloseacetatderivate sowie Agaracetat und Amy-loseacetat. Als semipermeables Membranmaterial eignen sich auch Ethylcellulose und polymere Epoxide, Copolymere aus Alkylenoxid und Alkylglycidylethern, Polyglykole und Polymilchsäurederivate und weitere Derivate davon. Ferner können auch Mischungen von an sich wasserunlöslichen Acrylaten (z.B. ein Copolymerisat von Acrylsäureethylester und Methacrylsäuremethylester) verwendet werden. Auf die Hülle kann bei Bedarf ein Lichtschutzlack aufgebracht werden. Geeignete Materialien für den Lichtschutzlack sind z.B. Polymere, wie Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, in Kombination mit geeigneten Weichmachern wie z.B. Polyethylenglykol und Pigmenten wie z.B. Titandioxid oder Eisenoxide.

10

15

Die Mengen und die verwendeten Bestandteile für die Herstellung der Hülle des osmotischen Arzneimittelfreisetzungssystems beeinflussen in bekannter Weise die Eintrittsgeschwindigkeit der gastrointestinalen Flüssigkeit. Grundsätzlich nimmt die Eintrittsgeschwindigkeit der gastrointestinalen Flüssigkeit mit zunehmender Lackmenge ab.

Die Hülle des osmotischen Arzneimittelfreisetzungssystems der vorliegenden Erfindung weist mindestens eine Öffnung bzw. Passage auf, durch die der Wirkstoff zusammen mit den weiteren Kernbestandteilen allmählich austritt. Die Öffnung wird durch Laserbohren, mechanisches Bohren oder z.B. Stanzen in die Hülle eingebracht. Es können ein oder mehrere Öffnungen in der Hülle vorhanden sein. Die Größe der Öffnung beträgt bevorzugt 0,2 bis 1,6 mm, besonders bevorzugt 0,4 bis 1,2 mm. Die Beschaffenheit und die Herstellverfahren der Öffnung sind an sich bekannt und beispielsweise beschrieben in den US-Patenten Nr. 4063064, 4088864 und 3916899 sowie in der EP-B-0277092.

Der Kern des osmotischen Arzneimittelfreisetzungssystems der vorliegenden Erfindung enthält, bzw. besteht im wesentlichen aus den folgenden Bestandteilen:

- 20 15 bis 35 Gew.-% eines pharmazeutischen Wirkstoffs
  - 20 bis 50 Gew.-% Xanthan
  - 10 bis 30 Gew.-% eines Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymers,

wobei gegebenenfalls die Differenz zu 100 Gew.-% durch mindestens einen Bestandteil gebildet wird, der aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus weiteren hydrophilen quellbaren Polymeren, osmotisch aktiven Zusätzen und pharmazeutisch annehmbaren Zusatzstoffen besteht, die Gew.-%-Angaben auf das Gesamtgewicht der Kernbestandteile bezogen sind und die Summe der Kernbestandteile zu 100% aufaddiert.

Bevorzugt besteht der Kern aus:

- 20 bis 30 Gew.-% eines pharmazeutischen Wirkstoffs
- 25 bis 40 Gew.-% Xanthan
- 10 bis 20 Gew.-% eines Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymers,

wobei gegebenenfalls die Differenz zu 100 Gew.-% durch mindestens einen Bestandteil gebildet wird, der aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus weiteren hydrophilen quellbaren Polymeren, osmotisch aktiven Zusätzen und pharmazeutisch annehmbaren Zusatzstoffen besteht, die Gew.-%-Angaben auf das Gesamtgewicht der Kernbestandteile bezogen sind und die Summe der Kernbestandteile zu 100% aufaddiert.

Weitere auf dem Gebiet der osmotischen Arzneimittelfreisetzungssysteme übliche Bestandteile können enthalten sein, solange ihre Anwesenheit, die Lösung der eingangs beschriebenen Aufgabenstellung nicht beeinträchtigt.

15

20

30

10

Bei den im Kern befindlichen pharmazeutischen Wirkstoffen handelt es sich vorzugsweise um schwerlösliche Wirkstoffe mit einer maximalen Löslichkeit von ≤ 1 g in 1000 g Wasser, vor allem um solche, die auch noch im Dickdarm resorbiert werden, insbesondere um einen Wirkstoff der an sich bekannten Klasse der Dihydropyridine, wie sie zum Beispiel in der EP-A-0071819 beschrieben sind, z.B. Nifedipin und Nisoldipin. Sie wirken als Calciumantagonisten. Diese werden sowohl als Herzkreislaufmittel in der Indikation Bluhochdruck als auch in der Behandlung und Prävention ischämischer Gehirnerkrankungen eingesetzt.

Besonders bevorzugt wird Nifedipin verwendet.

Der Wirkstoff liegt im Kern des osmotischen Arzneimittelfreisetzungssystem der vorliegenden Erfindung in einer Menge von 15 bis 35 Gew.-%, bevorzugt 20 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 19 bis 23 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der Kernbestandteile vor.

WO 99/21535

Das osmotische Arzneimittelfreisetzungssystem enthält als einen der wesentlichen Bestandteil des Kerns das hydrophile wasserquellbare Polymer Xanthan. Dabei handelt es sich um ein anionisches Heteropolysaccharid, das im Handel beispielsweise unter der Bezeichnung Rhodigel® (hergestellt durch Meyhall) erhältlich ist.

5

In einer bevorzugten Ausführungsform weist das Xanthan eine Partikelgröße von weniger als 800  $\mu$ m auf. Eine Partikelgröße von mehr als 800  $\mu$ m führt in einigen Fällen zu einem verschlechterten Freisetzungsverhalten. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform beträgt die Partikelgröße des Xanthans weniger als 500  $\mu$ m.

10

Das Xanthan liegt in einer Menge 20 bis 50 Gew.-%, bevorzugt 25 bis 40 Gew.-% besonders bevorzugt 28 bis 32 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der Kernbestandteile vor.

15

20

Ein weiterer wesentlicher Bestandteil des Kerns des Arzneimittelfreisetzungssystems der vorliegenden Erfindung ist das Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer. Dieses Copolymer ist an sich bekannt und kann mit beliebigen Mischungsverhältnissen der Monomere hergestellt werden. Das bevorzugt verwendete kommerziell erhältliche Kollidon<sup>®</sup> VA64 (hergestellt durch BASF) ist z.B. ein 60:40- Copolymerisat. Es weist im allgemeinen einen Gewichtsmittelwert des Molekulargewichts Mw, bestimmt durch Lichtstreuungsmessungen, von etwa 45.000 bis etwa 70.000 auf. Die Menge des Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymers im Kern des Arzneimittelfreisetzungssystems der vorliegenden Erfindung beträgt 10 bis 30 Gew.-%, bevorzugt 10 bis 20 Gew.-%, besonders bevorzugt 15 bis 20 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Kernbestandteile. Daraus ergibt sich ein bevorzugtes Gewichtsverhältnis von Xanthan zum Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer von 5: 1 bis 2:3.

25

30

Bevorzugt enthält das osmotische Arzneimittelfreisetzungssystem der vorliegenden Erfindung lediglich Xanthan und das Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer als wasserquellbare Polymere als Kernbestandteile.

WO 99/21535

20

25

30

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthält das osmotische Arzneimittelfreisetzungssystem mindestens einen osmotisch aktiven Zusatz und/oder mindestens einen pharmazeutisch annehmbaren Zusatzstoff.

- Dabei ist ein osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem bevorzugt, dessen Kern enthält:
  - 20 bis 30 Gew.-% eines pharmazeutischen Wirkstoffs
  - 25 bis 40 Gew.-% Xanthan
- 10 10 bis 20 Gew.-% eines Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymers,
  - 10 bis 30 Gew.-% einer osmotisch aktiven Substanz,
  - 8 bis 20 Gew.-% mindestens eines pharmazeutisch annehmbaren Zusatzstoffes,

wobei die Gew.-%-Angaben auf das Gesamtgewicht der Kernbestandteile bezogen sind und die Summe der Kernbestandteile zu 100% aufaddiert.

Obwohl es bevorzugt ist, daß das osmotische Arzneimittelfreisetzungssystem der vorliegenden Erfindung lediglich Xanthan und das Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer als wasserquellbare Polymere als Kernbestandteile enthält, können bei Bedarf weitere zusätzliche hydrophile quellbare Polymere im Kern enthalten sein, die z.B. ausgewählt werden aus Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropyl-methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Polyacrylsäuren bzw. deren Salze.

Die gegebenenfalls im Kern vorhandenen weiteren hydrophilen quellbaren Polymere liegen im Arzneimittelfreisetzungssystem der vorliegenden Erfindung in einer Menge vor, bei der die Lösung der eingangs beschriebenen Aufgabenstellung nicht beeinträchtigt ist.

Diese hydrophilen wasserquellbaren Polymere, die in der vorliegenden Erfindung verwendet werden, umfassen jedoch kein Polyethylenoxid (Polyethylenglykol), d.h. der Kern der Arzneimittelfreizusammensetzung der vorliegenden Erfindung ist frei von Polyethylenoxidzusätzen.

WO 99/21535 PCT/EP98/06454

- 10 -

5

10

15

20

25

30

Die wahlweise im Kern des Arzneimittelfreisetzungssystems der vorliegenden Erfindung enthaltenen osmotisch aktiven Zusätze sind im Prinzip nicht beschränkt, und alle wasserlöslichen Stoffe, deren Verwendung in der Pharmazie unbedenklich ist, wie z.B. die in Pharmakopöen oder in "Hager" und "Remington Pharmaceutical Science" erwähnten wasserlöslichen Hilfsstoffe können verwendet werden. Insbesondere können wasserlösliche Salze von anorganischen oder organischen Säuren oder nichtionische organische Stoffe mit großer Wasserlöslichkeit wie z.B. Kohlehydrate, insbesondere Zucker, oder Aminosäuren verwendet werden. Zum Beispiel können die osmotisch aktiven Zusätze ausgewählt werden aus anorganischen Salzen wie Chloriden, Sulfaten, Carbonaten und Bicarbonaten von Alkali- oder Erdalkalimetallen, wie Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium sowie Phosphate, Hydrogenoder Dihydrogenphosphate, Acetate, Succinate, Benzoate, Citrate oder Ascorbate davon. Des weiteren können Pentosen, wie Arabinose, Ribose oder Xylose, Hexosen, wie Glucose, Fructose, Galactose oder Mannose, Disaccharide wie Sucrose, Maltose oder Lactose oder Trisaccharide wie Raffinose verwendet werden. Zu den wasserlöslichen Aminosäuren zählen Glycin, Leucin, Alanin oder Methionin. Besonders bevorzugt wird Natriumchlorid verwendet. Diese osmotisch aktiven Zusätze sind bevorzugt in einer Menge von 10 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 15 bis 20 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der kernbildenden Bestandteile enthalten.

Desweiteren kann der Kern des osmotischen Arzneimittelfreisetzungssystems der vorliegenden Erfindung einen oder mehrere pharmazeutisch annehmbare Zusatzstoffe enthalten, die ausgewählt werden aus: Pufferstoffen, wie z.B. Natriumbicarbonat, Sprengmitteln, wie z.B. Natriumcarboxymethylstärke, Gleitmitteln, wie z.B. Magnesiumstearat, Tablettierhilfsmitteln, Schutzkolloiden, wie z.B. in der EP-B-0277092, S. 5, Z. 10-25 beschrieben, Weichmachern, wie z.B. in der EP-B-0277092, S. 5, Z. 29-32 beschrieben, Tensiden, wie z.B. in der EP-B-0277092, S. 5, Z. 33-44 beschrieben, Trägermaterialien, wie z.B. in der EP-B-0277092, S. 5, Z. 45-47 beschrieben.

- 11 -

In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfaßt der Kern:

PCT/EP98/06454

- 19 bis 23 Gew.-% eines pharmazeutischen Wirkstoffs
- 5 28 bis 32 Gew.-% Xanthan

WO 99/21535

20

25

30

- 15 bis 20 Gew.-% eines Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymers,
- 15 bis 20 Gew.-% Natriumchlorid
- 5 bis 7 Gew.-% Natriumbicarbonat
- 6 bis 9 Gew.-% Natriumcarboxymethylstärke
- <1 Gew.-% Magnesiumstearat

wobei die Gew.-%-Angaben auf das Gesamtgewicht der Kernbestandteile bezogen sind und die Summe der Kernbestandteile zu 100% aufaddiert.

Das osmotische Arzneimittelfreisetzungssystems der vorliegenden Erfindung kann in verschiedenen Formen wie z.B. in der EP-B-0277092, S. 6, Z. 7-14 beschrieben vorliegen. Bevorzugt liegt es in Tablettenform vor.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung des erfindungsgemäßen osmotischen Arzneimittelfreisetzungssystems, bei dem die Bestandteile des Kerns miteinander vermischt werden, gegebenenfalls feucht oder trocken granuliert werden, tablettiert werden und der so entstandene Kern mit der Hülle beschichtet wird. Die Feuchtgranulation bewirkt häufig eine bessere Benetzbarkeit der Bestandteile des Tablettenkerns, wodurch die eintretende Gastrointestinalflüssigkeit den Kern besser durchdringt, was vielfach zu einer rascheren und vollständigeren Freisetzung des Wirkstoffs führt, so daß die Feuchtgranulation bevorzugt ist.

Das erfindungsgemäße osmotische Arzneimittelfreisetzungssystem wird zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen von Menschen und Tieren, wie z.B. bei Kreislauferkrankungen, Infektionen, Entzündungen, Schmerzzuständen, Asthma, Cancer, Malaria, Thrombosen, Diabetes, Herzrhythmusstörungen, Hypoglycaemien, Mycosen, Depressionen, Störungen des Salz- und Flüssigkeitshaushaltes, Stoff-

wechselstörungen wie z.B. Störungen des Fettstoffwechsels, koronaren Herzerkrankungen, Bluthochdruck, cerebralen Leistungsstörungen und zur Therapie neurologischer Defizite insbesondere nach Subarachnoidalblutung verwendet. Besonders bevorzugt werden die osmotischen Arzneimittelfreisetzungssysteme der vorliegenden Erfindung zur Behandlung von Bluthochdruck und koronaren Herzerkrankungen verwendet.

# Beispiel 1 und 2 (Tabletten mit trocken granulierten Bestandteilen)

### Zusammensetzung

### 5 <u>Kern</u>

	1	2
Nifedipin	36,00 mg	36,00 mg
Xanthan (Rhodigel®, Handelsprodukt, Meyhall)	50,96 mg	50,96 mg
Copolyvidon (Kollidon® VA64, Handelsprodukt, BASF,	29,45 mg	29,45 mg
Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer)		
Natriumchlorid	28,71 mg	28,71 mg
Natriumbicarbonat	10,15 mg	10,15 mg
Natriumcarboxymethylstärke	12,74 mg	12,74 mg
Aerosil	0,85 mg	0,85 mg
Mg-stearat	0,68 mg	0,68 mg
Hülle (osmotische Membran)		
Celluloseacetat	8,45 mg	11,40 mg
Polyethylenglykol 3350	0,45 mg	0,60 mg
Tblgewicht ca.	178,5 mg	181,6 mg
Tbl-format	6r9	6 <b>r</b> 9

Herstellungsverfahren

Nifedipin, Kollidon<sup>®</sup> VA64 (70 Gew.% der o.a. Menge), Rhodigel<sup>®</sup> Natriumchlorid und Natriumbicarbonat wurden gemischt und anschließend trocken granuliert. Das Granulat wurde mit Natriumcarboxymethylstärke, dem anteiligen Rest von Kollidon<sup>®</sup> VA64, Aerosil und Magnesiumstearat nachgemischt. Die Mischung wurde anschließend tablettiert. Die Tablettenkerne wurden mit einem die Bestandteile der osmotischen Membran enthaltenden organischen Lack beschichtet. Die beschichteten Tabletten wurden anschließend getrocknet. Die enstandenen Tabletten besaßen einen Durchmesser von 6 mm.

10

5

Anschließend wurde eine Öffnung von ca. 800  $\mu m$  im Durchmesser bei jeder Tablette mit einem Handbohrer angebracht.

# Beispiel 3 und 4 (Tabletten mit feucht granulierten Bestandteilen)

### Zusammensetzung

#### 5 <u>Kern</u>

	3	4
Nifedipin	36,00 mg	36,00 mg
Xanthan (Rhodigel®, Handelsprodukt, Meyhall)	50,96 mg	50,96 mg
Copolyvidon (Kollidon® VA64, Handelsprodukt, BASF,	29,45 mg	29,45 mg
Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer)		
Natriumchlorid	28,71 mg	28,71 mg
Natriumbicarbonat	10,15 mg	10,15 mg
Natriumcarboxymethylstärke	12,74 mg	12,74 mg
Aerosil	0,90 mg	0,90 mg
Mg-stearat	0,50 mg	0,50 mg
Hülle (osmotische Membran)		
Celluloseacetat	7,50 mg	9,40 mg
Polyethylenglykol 3350	0,40 mg	0,50 mg
·		
Tblgewicht ca.	177 mg	179 mg
Tbl-format	6r9	7r10

7r10

Herstellungsverfahren

Rhodigel<sup>®</sup>, Natriumchlorid, Natriumbicarbonat und Natriumcarboxymethylstärke wurden gemischt und anschließend mit einer Suspension von Nifedipin und Kollidon<sup>®</sup> VA64 in Wasser feucht granuliert. Das Granulat wurde mit Aerosil und Magnesiumstearat nachgemischt. Die Mischung wurde anschließend tablettiert. Die Tablettenkerne wurden mit einem die Bestandteile der osmotischen Membran enthaltenden organischen Lack beschichtet. Die beschichteten Tabletten wurden anschließend getrocknet. Die enstandenen Tabletten besaßen einen Durchmesser von 6 mm bzw. 7 mm.

Anschließend wurden zwei Öffnungen von je ca. 600µm im Durchmesser bei jeder Tablette mit einem Handbohrer angebracht.

# Vergleichsbeispiel 1 (entsprechend Beispiel 3 der EP-A-0277092):

### Zusammensetzung

Tbl.-gewicht ca.

Tbl-format

### 5 <u>Kern</u>

Nifedipin	50,00 mg
Polyox coagulant	20,00 mg
Copolyvidon (Kollidon® VA64, Handelsprodukt, BASF,	18,00 mg
Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer)	
Natriumchlorid	20,00 mg
Mg-stearat	2,00 mg
Hülle (osmotische Membran)	
Celluloseacetat Polyethylenglykol 4000	11,20 mg 1,50 mg

122,7 mg

7r10

WO 99/21535 PCT/EP98/06454

- 18 -

#### Herstellungsverfahren

Nifedipin, Polyox coagulant, Kollidon® VA64, Natriumchlorid und Magnesiumstearat wurden gemischt. Die Mischung wurde anschließend jedoch zur Vermeidung der Verwendung organischer Lösungsmittel ohne vorherige Granulation direkt tablettiert. Die Tablettenkerne wurden mit einem die Bestandteile der osmotischen Membran enthaltenden organischen Lack beschichtet. Es wurde dabei Celluloseacetat Typ 398-10 anstatt Celluloseacetat Typ 320S eingesetzt, um die Verwendung von chlorierten Kohlenwasserstoffen zu vermeiden. Die beschichteten Tabletten wurden anschließend getrocknet. Die enstandenen Tabletten besaßen einen Durchmesser von 7 mm.

10

5

Anschließend wurde eine Öffnung von ca. 800  $\mu m$  im Durchmesser bei jeder Tablette mit einem Handbohrer angebracht.

## Vergleichsbeispiel 2 (entsprechend Beispiel 1 der WO-96/40080):

#### Zusammensetzung

### 5 <u>Kern</u>

Nifedipin	33,00 mg
Polyox WSR 303	27,50 mg
Polyox WSR N80	55,00 mg
Natriumcarboxymethylstärke	82,50 mg
Lactose	74,25 mg
Mg-stearat	2.75 mg

### Hülle (osmotische Membran)

Celluloseacetat	12,48 mg
Polyethylenglykol 400	0,78 mg
Saccharose micr.	1,56 mg
Triacetin	0,78 mg

Tbl.-gewicht ca. 291 mg
Tbl-format 9r15

10

15

20

Herstellungsverfahren

Nifedipin, Polyox WSR 303, Polyox WSR N80, Natriumcarboxymethylstärke, Lactose und Magnesiumstearat wurden gemischt. Die Mischung wurde anschließend tablettiert. Die entstandenen Tablettenkerne waren sehr weich und ließen sich nur schlecht weiterverarbeiten. Die Tablettenkerne wurden mit einem die Bestandteile der osmotischen Membran enthaltenden organischen Lack beschichtet. Die beschichteten Tabletten wurden anschließend getrocknet. Die enstandenen Tabletten besaßen einen Durchmesser von 9 mm. Anschließend wurde eine Öffnung von ca. 800 µm im Durchmesser bei jeder Tablette mit einem Handbohrer angebracht. Die in Figur 1 der WO-96/40080 gezeigten Freisetzungsmengen des Beispiels 1 der WO-96/40080 wurden unter den unten angegebenen Testbedingungen nicht gefunden.

Die in den Beispielen und Vergleichsbeispielen hergestellten osmotischen Arzneimittelfreisetzungssysteme wurden auf ihr Freisetzungsverhalten in der "Apparatur 2" der USP
XXIII (The United States Pharmacopeia USP XXIII 1995, Seite 1791 bis 1792) gemäß
der Rührflügelmethode untersucht. Dazu wurde die Wirkstofffreisetzung in einer gängigen
Freisetzungsapparatur der Firma ERWEKA bestimmt. Die Tabletten wurden in Puffer
pH=6,8 (10%ig) nach Deutschem Arzneibuch 9. Ausgabe mit Tensidzusatz bei 37°C und
100 Upm inkubiert. Innerhalb von 24 Stunden setzten die Tabletten den Wirkstoff gemäß
Tabelle frei. Die Freisetzungsmengen in der Tabelle sind als prozentualer Anteil der
freigesetzten Wirkstoffmenge, bezogen auf die gesamte ursprüngliche Wirkstoffmenge im
Kern angegeben.

WO 99/21535 PCT/EP98/06454

- 21 -

Freisetzung	Beispiel	Beispiel	Beispiel	Beispiel	Vergleichs-	Vergleichs-
	1	2	3	4	beispiel 1	beispiel 2
240 min.	12,5%	10%	32,5%	30,8%	5%	13,6%
480 min.	41,7%	30%	67,5%	64,5%	22%	33,6%
720 min.	57,5%	53,3%	76,7%	75,8%	37%	48,2%
960 min.	65%	60,8%	81,7%	80,8%	45%	54,5%
1440 min.	70%	71,7%	87,5%	86,7%	51%	62,7%

Tabelle Freisetzung von Wirkstoff aus Tabletten gemäß Beispiel 1-4 und aus Tabletten der Vergleichsbeispiele 1-2

Die Ergebnisse zeigen, daß das erfindungsgemäße osmotische Arzneimittelfreisetzungs-

5

10

15

20

25

system den Wirkstoff im relevanten Zeitintervall - je nach angestrebter Freisetzungsrate nahezu vollständig freisetzt, wohingegen die osmotischen Arzneimittelfreisetzungssyteme aus dem Stand der Technik den Wirkstoff am Ende der Freisetzung nur unvollständig freisetzen. Dabei ist davon auszugehen, daß nach einem Zeitraum von 24 Stunden eine Freisetzung an absorptionsrelevanten Stellen des Gastrointestinaltrakts nicht mehr stattfindet und die osmotischen Arzneimittelfreisetzungssysteme das Plateau ihrer Freisetzung erreicht haben. Die erfindungsgemäßen Beispiele 1 und 2 einerseits und 3 und 4 andererseits verdeutlichen den Einfluß der Feuchtgranulation im Unterschied zur Trockengranulation. Wie oben dargelegt, bewirkt die Feuchtgranulation häufig eine bessere Benetzbarkeit der Bestandteile des Tablettenkerns, wodurch die eintretende Gastrointestinalflüssigkeit den Kern besser durchdringt, was zu einer rascheren und vollständigeren Freisetzung des Wirkstoffs führt. Die Feuchtgranulation ist daher bevorzugt. Der Einsatz der Feuchtgranulation wird durch die Verwendung der speziellen wasserquellbaren Polymere in dem erfindungsgemäßen osmotischen Arzneimittelfreisetzungssystem, welche im Gegensatz zu den im Stand der Technik verwendeten Polyethylenoxiden keiner organischen Lösungsmittel bedürfen, praktisch erst ermöglicht. Der Vergleich zwischen den erfindungsgemäßen Beispielen 1 und 2 bzw. 3 und 4

zeigt, daß eine höhere Hüllackauftragsmenge am Anfang der Freisetzung zu einer

gewissen Verzögerung (Lag-Zeit) führt, und die Freisetzungsrate aufgrund der

- 22 -

PCT/EP98/06454

geringeren Eintrittsgeschwindigkeit der Gastrointestinalflüssigkeit verlangsamt wird. Über einen längeren Zeitraum werden jedoch weitgehend unabhängig von der Lackauftragsmenge etwa gleich hohe Freisetzungsmengen in den erfindungsgemäßen Beispielen erzielt.

5

10

15

WO 99/21535

Der Vergleich zwischen Beispiel 2 der Erfindung und Vergleichsbeispiel 1 zeigt, daß das erfindungsgemäße osmotische Arzneimittelfreisetzungssystem bei etwa gleicher Lackauftragsmenge und Lackzusammensetzung sowie vergleichbarem Herstellungsverfahren (Trockengranulation bzw. Direkttablettierung) eine deutlich höhere Endfreisetzung bei annähernd gleichen Anfangsfreisetzungsraten aufweist. Dies bedeutet, daß das erfindungsgemäße osmotische Arzneimittelfreisetzungssystem auch zu einem späteren Zeitpunkt noch mit einer relativ hohen Freisetzungsrate den Wirkstoff freisetzt, wenn die Freisetzung des Wirkstoffs des osmotischen Arzneimittelfreisetzungssystems des Vergleichsbeipiels praktisch bereits zum Erliegen gekommen ist. Das bedeutet, daß ein großer Anteil des Wirkstoffs des Vergleichsbeispiels in der Tablette verbleibt und somit ungenutzt ausgeschieden wird. Auch bei Vergleichsbeispiel 2 wird eine niedrige Freisetzungsrate in einem späteren Zeitpunkt der Freisetzung beobachtet.

20

25

#### **Patentansprüche**

- 1. Osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem, bestehend aus
- einer Hülle aus einem wasserdurchlässigen, für die Komponenten des Kerns undurchlässigen Material, die mindestens eine Öffnung aufweist, und
  - einem Kern, enthaltend
- 10
  - 15 bis 35 Gew.-% eines pharmazeutischen Wirkstoffs
  - 20 bis 50 Gew.-% Xanthan
  - 10 bis 30 Gew.-% eines Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymers,

wobei gegebenenfalls die Differenz zu 100 Gew.-% durch mindestens einen Bestandteil gebildet wird, der aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus weiteren hydrophilen quellbaren Polymeren, osmotisch aktiven Zusätzen und pharmazeutisch annehmbaren Zusatzstoffen besteht, die Gew.-%-Angaben auf das Gesamtgewicht der Kernbestandteile bezogen sind und die Summe der Kernbestandteile zu 100% aufaddiert.

- 2. Osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem nach Anspruch 1, das einen Kern umfaßt, der enthält:
  - 20 bis 30 Gew.-% eines pharmazeutischen Wirkstoffs
  - 25 bis 40 Gew.-% Xanthan
  - 10 bis 20 Gew.-% eines Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymers,
- wobei gegebenenfalls die Differenz zu 100 Gew.-% durch mindestens einen Bestandteil gebildet wird, der aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus weiteren hydrophilen quellbaren Polymeren, osmotisch aktiven Zusätzen und

30

pharmazeutisch annehmbaren Zusatzstoffen besteht, die Gew.-%-Angaben auf das Gesamtgewicht der Kernbestandteile bezogen sind und die Summe der Kernbestandteile zu 100% aufaddiert.

- Osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Kern mindestens einen osmotisch aktiven Zusatz enthält.
- 4. Osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Kern mindestens einen osmotisch aktiven Zusatz sowie mindestens einen pharmazeutisch annehmbaren Zusatzstoff enthält.
- 5. Osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 4, das einen Kern umfaßt, der enthält:
  - 20 bis 30 Gew.-% eines pharmazeutischen Wirkstoffs
  - 25 bis 40 Gew.-% Xanthan
  - 10 bis 20 Gew.-% eines Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymers,
- 20 10 bis 30 Gew.-% einer osmotisch aktiven Substanz,
  - 8 bis 20 Gew.-% mindestens eines pharmazeutisch annehmbaren Zusatzstoffes,
  - wobei die Gew.-%-Angaben auf das Gesamtgewicht der Kernbestandteile bezogen sind und die Summe der Kernbestandteile zu 100% aufaddiert.
  - Osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein schwerlöslicher Wirkstoff ist.

20

25

- Osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein schwerlöslicher Wirkstoff ist, der auch noch im Dickdarm resobiert wird.
- Osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Dihydropyridin ist.
  - 9. Osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Nifedipin ist.
  - Osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß der osmotisch aktive Zusatz Natrium-chlorid ist.
- Osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem nach irgendeinem der Ansprüche l bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß der pharmazeutisch annehmbare Zusatzstoff ausgewählt wird aus pharmazeutisch annehmbaren Pufferstoffen, pharmazeutisch annehmbaren Gleitmitteln, pharmazeutisch annehmbaren Sprengmitteln sowie pharmazeutisch annehmbaren Tablettierhilfsmitteln.
  - 12. Osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß der pharmazeutisch annehmbare Pufferstoff Natriumbicarbonat, das pharmazeutisch annehmbare Gleitmittel Magnesiumstearat ist, das pharmazeutisch annehmbare Sprengmittel Natriumcarboxymethylstärke, und ein pharmazeutisch annehmbares Tablettierhilfsmittel.
  - 13. Osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 12, das einen Kern umfaßt, der enthält:
- 19 bis 23 Gew.-% eines pharmazeutischen Wirkstoffs
  - 28 bis 32 Gew.-% Xanthan
  - 15 bis 20 Gew.-% eines Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymers,

WO 99/21535 PCT/EP98/06454

- 26 -

- 15 bis 20 Gew.-% Natriumchlorid
- 5 bis 7 Gew.-% Natriumbicarbonat
- 6 bis 9 Gew.-% Natriumcarboxymethylstärke
- <1 Gew.-% Magnesiumstearat

5

wobei die Gew.-%-Angaben auf das Gesamtgewicht der Kernbestandteile bezogen sind und die Summe der Kernbestandteile zu 100% aufaddiert.

- Osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß es in Tablettenform vorliegt.
  - Verfahren zur Herstellung des osmotischen Arzneimittelfreisetzungssystems nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Bestandteile des Kerns miteinander vermischt werden, gegebenenfalls trocken oder feucht granuliert werden, tablettiert werden und der so entstandene Kern mit der Hülle beschichtet wird.
  - Osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 14 zur Verwendung als Arzneimittel bei Menschen oder Tieren.

20

25

30

15

- Verwendung des osmotischen Arzneimittelfreisetzungssystems nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 14 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Bluthochdruck, koronaren Herzerkrankungen, cerebralen Leistungsstörungen und zur Therapie neurologischer Defizite nach Subarachnoidalblutung.
- Verwendung des osmotischen Arzneimittelfreisetzungssystems nach Anspruch 17 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Bluthochdruck und koronaren Herzerkrankungen.

#### INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte onal Application No PCT/EP 98/06454

A. CLASSI IPC 6	IFICATION OF SUBJECT MATTER A61K9/44		
	o International Patent Classification (IPC) or to both national classific	ation and IPC	
	SEARCHED  ocumentation searched (classification system followed by classification)	ion eymbols)	
IPC 6	A61K	ion symbols)	
Documenta	tion searched other than minimum documentation to the extent that s	such documents are included in the fields se	earched
Electronic d	lata base consulted during the international search (name of data ba	ise and, where practical, search terms used	)
C. DOCUM	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the re	levant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 277 092 A (CIBA GEIGY AG) 3 August 1988 cited in the application see page 1, line 61 - page 2, line see page 3, line 34-38 see page 3, line 64 - page 4, line see page 4, line 38-42 see example 4 see claims 1,4		1-18
A	EP 0 740 934 A (BAYER AG) 6 Nover see page 2, column 1, line 3-6 see page 1, column 2, line 27-38 see page 1, column 2, line 45 see page 2, column 3, line 26-32 see page 2, column 4, line 27-36 see example 11 see claims 1,2,4	mber 1996 -/	1-18
X Furti	her documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family members are listed	in annex.
"A" docume consider "E" earlier of filing de "L" docume which citation "O" docume other relater the comme later the consider relater	ent which may throw doubts on priority claim(s) or is cited to establish the publication date of another in or other special reason (as specified) ent referring to an oral disclosure, use, exhibition or means ent published prior to the international filing date but han the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.  "&" document member of the same patent family	
Date of the	actual completion of the international search	Date of mailing of the international sea	arch report
	March 1999	10/03/1999	
Name and r	mailing address of the ISA  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  NL - 2280 HV Rijswijk  Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  La Gaetana, R	

#### INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte onal Application No PCT/EP 98/06454

C.(Continu	ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category ?	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	
	WO 96 40080 A (ANDRX PHARMACEUTICALS INC) 19 December 1996 cited in the application see page 2, line 20-34 see page 5, line 34-35 see example 1 see claims 1,11,12	1-18	
	WO 97 39050 A (MENDELL CO INC EDWARD; BAICHWAL ANAND R (US)) 23 October 1997 see page 4, line 16-23 see page 5, line 9-14 see page 5, line 23-26 see page 21; tables 1,2	1-18	

#### INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Inter onal Application No
PCT/EP 98/06454

Patent document cited in search report		Publication date		atent family member(s)	Publication date
EP 0277092	A	03-08-1988	AU CAE DK I GRE JP JP KMX NO PH PT US	604825 B 1023788 A 1328403 A 3868077 A 13688 A 880100 A,B, 3003734 T 61821 B 2656933 B 63174922 A 9605139 B 10086 A 175564 B 25901 A 86536 B 4992278 A	03-01-1991 21-07-1988 12-04-1994 12-03-1992 15-07-1988
EP 0740934	Α	06-11-1996	DE CA JP	19515972 A 2175293 A 8301789 A	07-11-1996 03-11-1996 19-11-1996
WO 9640080	A	19-12-1996	US AU CA EP	. 5654005 A 6042796 A 2223014 A 0835102 A	05-08-1997 30-12-1996 19-12-1996 15-04-1998
WO 9739050	Α	23-10-1997	US AU	5773025 A 2680597 A	30-06-1998 07-11-1997

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte ionales Aktenzeichen PCT/EP 98/06454

A. KLASS	IFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
IPK 6	A61K9/44		
l .	nternationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klas RCHIERTE GEBIETE	ssifikation und der IPK	
	erter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbo	ole )	
IPK 6	A61K		
Recherchie	erte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, so	oweit diese unter die recherchierten Gebiete	fallen
Während de	er internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (N	lame der Datenbank und evtl. verwendete	Suchbegriffe)
C. ALS WE	ESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		-, -, -, -, -, -, -, -, -, -, -, -, -, -
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angab	e der in Betracht kommenden Teile	Patr. Appropriate Niv
	January State of the Control of the	o der ar betracht kommenden Telle	Betr. Anspruch Nr.
А	EP 0 277 092 A (CIBA GEIGY AG) 3. August 1988		1-18
	in der Anmeldung erwähnt		
	siehe Seite 1, Zeile 61 - Seite 2 siehe Seite 3, Zeile 34-38	2, Zeile 6	
	siehe Seite 3, Zeile 64 - Seite 4	l, Zeile	
	18		
	siehe Seite 4, Zeile 38-42 siehe Beispiel 4		
	siehe Ansprüche 1,4		
		,	
		-/	
entn	tere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu nehmen	X Siehe Anhang Patentfamilie	
"A" Veröffe aber n	e Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : entlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen	"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem oder dem Prioritätsdatum veröffentlich Anmeldung nicht kollidiert, sondern nu Erfindung zugrundeliegenden Prinzips	t worden list und mit der r zum Verständnis des der
Anme	entlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er-	"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeu	utung; die beanspruchte Erfindung
I CARAIR	nen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer en im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden der die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie	kann allein aufgrund dieser Veröffentlicher Tätigkeit beruhend betra	
∤ ausge	erunn)	kann nicht als auf erfinderischer Tätigk werden, wenn die Veröffentlichung mit	reit pararieria periacillet
eine E "P" Veröffe	entlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht entlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	Veröffentlichungen dieser Kategorie in diese Verbindung für einen Fachmann "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselber	Verbindung gebracht wird und naheliegend ist
	Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Re	
2	2. März 1999	10/03/1999	
Name und f	Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter	
	Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk		
	Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	La Gaetana, R	

#### INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte onales Aktenzeichen
PCT/EP 98/06454

C.(Fortset	zung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN	98/06454
Kategorie <sup>3</sup>		Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 740 934 A (BAYER AG) 6. November 1996 siehe Seite 2, Spalte 1, Zeile 3-6 siehe Seite 1, Spalte 2, Zeile 27-38 siehe Seite 1, Spalte 2, Zeile 45 siehe Seite 2, Spalte 3, Zeile 26-32 siehe Seite 2, Spalte 4, Zeile 27-36 siehe Beispiel 11 siehe Ansprüche 1,2,4	1-18
A	WO 96 40080 A (ANDRX PHARMACEUTICALS INC) 19. Dezember 1996 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 2, Zeile 20-34 siehe Seite 5, Zeile 34-35 siehe Beispiel 1 siehe Ansprüche 1,11,12	1-18
A	WO 97 39050 A (MENDELL CO INC EDWARD; BAICHWAL ANAND R (US)) 23. Oktober 1997 siehe Seite 4, Zeile 16-23 siehe Seite 5, Zeile 9-14 siehe Seite 5, Zeile 23-26 siehe Seite 21; Tabellen 1,2	1-18

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur seiben Patentfamilie gehören

inte onales Aktenzeichen
PCT/EP 98/06454

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0277092 A	03-08-1988	AU 604825 B AU 1023788 A CA 1328403 A DE 3868077 A DK 13688 A FI 880100 A,B GR 3003734 T IE 61821 B JP 2656933 B JP 63174922 A KR 9605139 B MX 10086 A NO 175564 B PH 25901 A PT 86536 B US 4992278 A	03-01-1991 21-07-1988 12-04-1994 12-03-1992 15-07-1988 15-07-1988 16-03-1993 30-11-1994 24-09-1997 19-07-1988 22-04-1996 01-12-1993 25-07-1994 19-12-1991 28-02-1994 12-02-1991
EP 0740934 A	06-11-1996	DE 19515972 A CA 2175293 A JP 8301789 A	07-11-1996 03-11-1996 19-11-1996
WO 9640080 A	19-12-1996	US 5654005 A AU 6042796 A CA 2223014 A EP 0835102 A	05-08-1997 30-12-1996 19-12-1996 15-04-1998
WO 9739050 A	23-10-1997	US 5773025 A AU 2680597 A	30-06-1998 07-11-1997